

* NOTICES *

JPO and NCIPPI are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

1. This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
2. **** shows the word which can not be translated.
3. In the drawings, any words are not translated.

DETAILED DESCRIPTION

[Detailed Description of the Invention]

Pharmaceutical preparation for peptide addition makeup This invention relates to the pharmaceutical preparation for new makeup containing the active ingredient of the peptide derivative guided from alpha-MSH (melanocyte stimulating hormone), and others.

Although alpha-MSH had been studied by many research consortia, it was not developed as drugs until now. the direction of specific effectiveness -- the France patent 2,710,340th -- it is indicated by No. A, the peptide derivative of a certain kind guided from alpha-MSH is indicated, and the claim was carried out as an active ingredient which promotes the melanogenesis. The partial use to the inflammation sexual response of the skin is also indicated.

Especially the purpose of this invention is to develop the pharmaceutical preparation for new makeup which has anti-inflammatory [which have the improved effectiveness / the melanogenesis promotion and anti-inflammatory].

It is :a which the pharmaceutical preparation for peptide addition makeup becomes from the combination of the following active ingredients according to this invention. The peptide derivative of formula [Lip] X-His-Phe-Arg-Y, Lip means one of a thioctic acid or the derivative of its among type. X shows Glu, OH, or NH2. Y Trp-Gly-OHN Trp-Gly-NH2, Trp-NH2 -- or Trp-OH is shown. Phe is a gay. - They are Phe or p-fluoro. - Phe, An example and ** in which amino acid exists by D, L, DL, or those mixtures are the rates of the pure peptide derivative 0.05 thru/or 2.5 mg/kg AUW, and are mixing the peptide derivative at a rate of a xanthin, 0.5, or a two mols / 100-mol peptide.;

b) The enzyme which contains peroxide dismutase 150 unit / mL (u/mL) at least, and at least 0.5-% of the weight mixture of a vitamin;

c) 65 thru/or 99.5% % of the weight of the usual excipient and a vehicle, and d 0 thru/or 12% of the weight of additional active principle.

The amount of percents is carried out based on the AUW of the charge pharmaceutical preparation of makeup of a case, respectively.

the France patent 2,710,340th -- as a peptide a RIPOIRU peptide well-known at No. A, or peptide mixture ; currently used -- it especially one of the following arrays at least :I. which it has [(DL) Lip]-Glu-His-D.HomoPhe-Arg-Trp-Gly-NH2II. [(DH) Lip]-Glu-His-D.HomoPhe-Arg-Trp-Gly-NH2III. [(DL) Lip]-Glu-His-para-fluoro-Phe-Arg-Trp-Gly-NH2IV. [(DH) Lip]-His-D.HomoPhe-Arg-Trp-Gly-NH2V. [N. Lipoyl-lysine]-Glu-His-D. HomoPhe-Arg-Trp-Gly-NH2VI. [-- N. -- Lipoyl-lysine]-His-D.HomoPhe-Arg-Trp-Gly-NH2VIII. [-- N. -- Lipoyl-lysine]-His-D.HomoPhe-Arg-Trp-NH2 Ester with the derivative of these molecules to coincidence Or in the salt of an amide, and here, the peptide derivative is mixed with the xanthin at a rate of 0.5 thru/or a two mols / 100-mol peptide.

市販のペプチド、例えば、MAP[®] また MAP-X[®]

And pure peptide contents are about 50 mg/kg in the RIPOIRU amino peptide of (Laboratories Seporga, the product made from France), and the above-mentioned peptide derivative, about 0.01 of this thing thru/or 5 % of the weight are used for the charge pharmaceutical preparation of makeup. Consequently,

the peptide content which this invention described above is obtained.

The mixture of the enzyme used and a vitamin is a digestive product of the yeast preferably prepared by sonication with peroxide dismutase, a protease, vitamin B2, vitamin B6, vitamin B12, vitamin D 2, and the digestive product containing vitamin E. this thing -- good -- better -- < -- POD / protease ratio is at least 3:1 thru/or 8:1 in an international unit including peroxide dismutase (POD) 150U/ml, a protease, vitamin B, and D at least.

An ultrasonic digestion process, for example, the approach indicated by the 4,241,154th patent C No. 1 of Germany In this approach; especially advantageous to preparation of the enzyme / vitamin mixture by this invention -- the sonotrode (sonotrode) which made the die length of 1/2 thru/or 2/3 elongate the sonication field in an ultrasonic flow cell in a flow cell, and made cell distribution or suspension flooded in the culture medium which should be ultrasonicated -- with -- **** -- it is made to pass Sonotrode here has 80.5 degrees thru/or 88.5 degrees, and the ratio of the flood length of sonotrode to the sonication volume in mL is adjusted by the volume of 1:1.1 thru/or 1:20. The solid-state content in the culture medium which should be ultrasonicated is within the limits of 1:0.02 thru/or 1:2.2 (% of the weight). Yeast like yeast, for example, baker's yeast, beer yeast, wine yeast, and POD-**-ized yeast processed specially can use it as for example, cell dispersion liquid. The cell dispersion liquid which can be used advantageously contain *Saccharomyces cerevisiae*.

Especially the advantageous component a of the charge pharmaceutical preparation of makeup by this invention was mixed with the xanthin. it consists of mixture of the peptide derivative shown by the following formulas : [Lip] X-His-Phe-Arg-Y -- this thing The semisynthesis sea peptide which is the biotechnology processing protein fractionation manufactured from the fine algae (microalgae) of Chlorella (Chlorella genus), And it is manufactured by the large algae of the sea lettuce group (*Ulva* genus) which has BAISASU (byssus) (silk fibre obtained from a mollusk), and a vegetable glucose polymer, and the semisynthesis sea peptide has 0.5 thru/or 5% of the weight of sea mineral salts, and a trace element.

As an example of such mixture, it is the product obtained as a brand name "San Merlene complex (Sun Marine Complex)" (Laboratories Seproge, Sophia-Antipolis Cedex, product made from France).

; in which this mixture used advantageously contains the xanthin mixing peptide and the semisynthesis sea peptide in, and the latter has the glucose polymer, i.e., a dextrin, and the mineral salts / trace element from seawater and which will be called SMC (Sun Marine Complex) here from now on -- this is manufactured by only mixing two components of each other. a semisynthesis sea peptide -- a thyrosin **** peptide and BAISASU (byssus), i.e., a sea mollusk, -- since -- it is manufactured by enzyme-purification of a polypeptide. Subsequently, a vegetable cellulose component (fine algae and large algae) is processed in enzyme, and various minerals and organic components are extracted. Furthermore, stabilization of each component of the mixture in the glucoside carrier as the bottom of a basic condition and a "transportation molecule" is attained a little. [as opposed to / mixing with a glucose polymer is comparatively guided under a high-pressure elevated temperature, namely, / an organism at a dextrin] In SMC, the ratio of a xanthin mixing peptide does not have 0.5 and are 0.5 thru/or 5% of the weight of the range preferably 10% of the weight. The remainder consists of a semisynthesis sea peptide (for example, it is mixing with the dextrin), mineral salts, and a trace element.

As the usual additive and usual vehicle of the agent for parts by this invention For example, the myristic-acid isopropyl which can use the following, Palmitic-acid isopropyl, stearin acid isopropyl, the carbomer (carbomer), SETEA reel alcohol (cetearyl alcohol), lecithin, A copolymer, a paraffin oil, cetyl alcohol, propylene glycol, Polyglycol, jojoba oil, silicone oil, a coconut oil, the kaolin embellished by WO 95/17157, Matter suitable for the gestalt of specific applications, such as cetyl palmitate, a C10-C30 alkyl acrylate cross polymer, magnesium-silicate aluminum, hydroxyethyl cellulose, and a thing that has concordance to a lip stick, eye stick pomade, a hair mask, and these other contractors similarly.

It is 1 and 3-, and 1 and 6 as an active principle additional to this pharmaceutical preparation. -

β - グルカン、CM - グルカン[®]、アラントイン、TiO₂、ZnO

And UVA and a UVB cutoff agent may be contained.

it has the floc of non-porous spherical SiO₂ particle of 0.05 to 1.5 micrometer, and the particle diameter of 0.06 to 5 micrometer -- spherical -- the floc of TiO₂ or ZnO particle can also be used for suspension in an amount 0.1 to 30% of the weight. In addition, such floc adds the remaining water and is manufactured by homogenizing by 3000 during 20 to 60 minutes-5000rpm until it mixes a particle and pastiness viscosity nature is obtained in some water, stirring to 300-400rpm.

The charge pharmaceutical preparation of makeup by this invention has the multiplication-anti-inflammatory activity far beyond the possibility of each component in the surprising thing, and, so, can use it for it successfully in a charge component of makeup like charges for inflammation sex skin skin treatment of others of makeup, such as a sunscreen agent emulsion, an AFUTASAN emulsion, and a charge for faces of makeup. The emulsion in which this multiplication nature contains the mere 0.5-% of the weight plus yeast digestive product of xanthin-mixing peptide pharmaceutical preparation is especially clarified impressively in the fact of having the same anti-inflammation effectiveness as pure peptide pharmaceutical preparation (50mg peptide / kg).

Using extent of the rubor of the skin as a foundation of evaluation, this is the measurement performed at fixed spacing after exposure exposure, and is Mexameter.

MX16[®] (Courage + Khazaka, Germany 製) に関する測定

It was alike and was shown more. The histological skin test which it was parallel and was performed as the obtained curvilinear Fig. and the volunteer by the H+E staining technique shows that the activity of the pharmaceutical preparation by this invention is a top farther than the level of the activity expected of each component about melanocyte activity.

As for desirable pharmaceutical preparation, a peptide component ratio contains 0.05 thru/or 1.5mg pure peptide derivative / kg AUW.

The component a by this invention [in / in the biotechnology protein fractionation-latter of the enzyme activator containing a xanthin-mixing peptide, a peptide derivative, and a semisynthesis sea peptide / the combination of - especially with abundant thyrosins and phenylalanines] has a stimulus, protection, and the playback effectiveness to the skin.

The skin is stimulated through the metabolic turnover which takes place by the intervention of AMPc activated by a peptide and the xanthin. PEPUCHI

ド誘導体、特にMAPX[®]はメラニン合成を刺激する。半合

A ** peptide reproduces joint ****.

In the first place, protection and the playback effectiveness consist of an optical protective effect by the melanin which plays the role of a natural UV filter and which was generated newly. It consists of playback of UV damage cell again according to accommodation of cytokine IL-1alpha and TNFalpha, and the synergistic effect of all the peptides that similarly exist in the pharmaceutical preparation related to a free radical. The anti-inflammation effectiveness (anti-IL-1alpha and anti-TNFalpha) was experimentally measured with 55% or 40%.

The yeast extract used builds above all the good structure and the improved humidity balance of a skin cell.

The dermatology-trial of the skin to which the constituent which be excellent in the xanthin mixing peptide combined with the glucose polymer and the sea mineral salt / trace element and the semisynthesis sea peptide be applied showed the improvement to extent that hydration be improved the keratin very much and there be few [far] vacuoles and fewer edemata as compared with the non-process part of the skin, in the skin morphology target. Dermis is saved well and had normal connective tissue. Physical and chemical sunscreen filter (sunscreen filter)

An inclusion hardly caused skin irritation after use of 24 hours.

The charge pharmaceutical preparation of makeup by this invention For example, thunk ream (sun creams), SANGERU (sun gels), after thump RODAKUTSU (after-sun products), A day cream (day

creams), a night cream (night creams), A mask (masks), a body lotion (body lotions), Cleansing cream milk (cleansing milk), a makeup (make-up), A lip stick (lipstick), body powder (body powder), Eye stick pomade (eye cosmetics), a hair mask (hair masks), A hair rinse (hair rinse), a hair shampoo (hair shampoo), shower gel (showergels), shower oil (shower oils), and bus oil (bath oils). Such a product is manufactured by the approach well learned to this contractor of this field.

This invention is indicated more by the detail below. The amount of percents used in an example is percentage by weight (% of the weight).

In an attached drawing, drawing 1 shows drawing of Mexameter measurement of the rubor skin which compared various emulsions.

Example 11A Manufacture of a yeast digestive product Yeast suspension is :20% prepared from the yeast of strain *Saccharomyces cerevisiae* which strengthened peroxide dismutase and the following components. 10% of yeast Propylene glycol 0.4% It is made to 100% with preservatives water. The component was mixed and it cooled at about 8 thru/or 10 degrees C. Yeast suspension was separated and processed by digestive product abbreviation 3L / time amount from the flow cell at the maximum temperature of 20 degrees C according to the example 1 of the 4,241,154th patent C No. 1 of Germany. :peroxide dismutase >= which acquired the product of the following active principle contents after separating a cell wall 200 units / mL protease - 50 units / mL vitamin B2 20 mg/L vitamin E 0.6 mg/L vitamin B6 40 mg/L vitamin B12 3 mg/L vitamin D 2 0.3mg/L1B According to example 1A, the example below manufacture of the charge emulsion of makeup is a yeast digestive product, and was performed by the general approach of the following examples 2-4.

It was added to the A phase, stirring the B phase heated at about 80 degrees C at about 80 degrees C. Mixture was homogenized, and it cooled and mixed with C phase at about 35 degrees C. Mixture was homogenized.

Example 2 Thunk ream Pharmaceutical preparation A phase by example 1B Glycerol 3.0% Magnesium sulfate 0.5% Water is added. 100% B phase Glyceryl oleate 2.5% DESHIRU oleate 5.0% Paraffin oil 10.0% Beeswax 2.0% TiO2 3.0% Zinc stearate 2.0%C phase Preservatives 0.3% Perfume oil 0.5%

ペプチド製剤 M A P - X [®] 1. 0%

The yeast digestive product of example 1A 0.5% example 3 AFUTASAN pharmaceutical preparation Product A phase prepared according to example 1B Glycerol 6.0% Magnesium sulfate 1.0% Water is added. 100% B phase Glyceryl oleate 4.0% Poly glyceryl -3 diisostearate 10.0% Hexyl decanol 2.0% Beeswax 1.0% JIKAPURIRU ether 2.0%C phase Preservatives 0.3% Perfume oil 0.5%

ペプチド製剤 M A P - X [®] 2. 0%

The yeast digestive product of example 1A 5.0% example 4 Body lotion Lotion A phase adjusted according to example 1B Glycerol 3.0% Magnesium sulfate 0.5% Propylene glycol 2.0% Water is added. 100% B phase Glyceryl oleate 1.0% Poly glyceryl-2 JIPORI hydroxystearate 2.5%

SETEARIRUIONANOETO (Cetearyl lonanoate)

3.0% Jojoba oil 1.5%C phase Preservatives 0.4% Perfume oil 1.5%

ペプチド製剤 M A P - X [®] 3. 0%

Yeast digestive product of example 1A 8.0% example 5 Lip stick The A phase was dissolved at about 85 degrees C. The B phase was well stirred together with coloring matter, and the A phase was added. Furthermore, C phase was applied and stirred and mixture was cooled.

A phase Candelilla wax (vegetable wax) 8.0% The beeswax is added. 100% B phase The Serra Phil oil (Ceraphyl oil) 25.0% Common marigold oil (Calendula oil) 25.0% Coloring matter (responding to a color) 8.0%C phase ペプチド製剤 M A P - X [®] 2. 0%

Yeast digestive product of example 1A 2.0% Aromatic 1.0% example 6 Shower gel First, water was put into the container, and the following components were added and homogenized by the usual approach,

stirring.

Water is added. 100% MIRESU sulfuric-acid disodium (Disodium myreth sulfate)

25% Laureth sulfo succinic-acid disodium (Disodium laureth sulfosuccinate) 8% Preservatives 0.2%

Perfumed oil 0.5% ペプチド製剤 M A P - X[®]

0.5%

Yeast digestive product of example 1A 0.1% example 7 Drawing 1 shows the comparison which measured the rubor of the skin of the volunteer using a different emulsion. A value is the average of 10 measurement. Initial value 1 is set as arbitration as the minute factor of proportionality (index) (dimensionless proportionality factor (index)). Measurement was performed by the time amount shown in the curve. Measurement is Courage+Khazaka Electronic GmbH and Mexameter made from German. MX16[®]を用いて行った。ここでは、波長568および660

It measured, as it was mostly equivalent to the absorption maximum of hemoglobin [in / as much as possible / for absorption of nm / in one wavelength / the skin] and the effect of other color tones (for example, bilirubin) with other one desirable wavelength was removed. The measured value obtained in this way was shown as the used factor of proportionality (index) of a color tone.

:A which compared the following Only an emulsion basis and 0.5 % of the weight only of yeast digestive products by example 1A Basis emulsion ("basis") to contain

B ペプチド製剤 M A P - X[®]、純ペプチド 50 mg / kg の

Concentration "peptide"

C ペプチド製剤 M A P - X[®] 0.5% を含む A と同じ

Basis emulsion ("peptide" + "a basis").

It is shown clearly that the form of the curve of 24 hours and 48 hours after has the improving point which Emulsion C does not expect about A or B.

Since the living organism had to estimate the effectiveness of an anti-oxidant under the complicated physiology condition, the simple addition effectiveness of two matter with the acquired anti-oxidant effectiveness was not observed. Instead, general effectiveness slightly higher than a certified value is expected. Then, a difference of a measurement result must be clearly accepted as the synergistic effect. Example 8 24-hour skin barrier cream (before sunscreen and sunscreen of after)

A phase Benzoic-acid C12-15 alkyl ester 4.0% Shea butter 2.0% Steareth -2 (Steareth-2) 1.5% B phase Distilled water is added. 100% Cross polymer (Cross polymer) 0.5% Glycerol 2%C phase Triethanolamine 0.5%D phase Jojoba oil 2% Olive oil 1% Preservatives 0.5%E phase The Sun Marin composite (Sun Marin Complex)

5.0% Yeast digestive product of example 1B 0.5% Perfumed oil 0.2% The component of an A phase and a B phase was separately stirred at about 60 degrees C, two phases were mixed together at this temperature, the cream was prepared, finally it cooled at about 45 degrees C, and the cream was prepared. Subsequently, C phase and D phase were applied, and it cooled, stirring mixture. E phase was applied at 35 degrees C, and the whole mixture was stirred.

Example 9 Thunk ream (SPF10)

A phase Steareth -2 (Steareth-2) 3% Steareth -21 (Steareth-21) 2% Beeswax 1.5% B phase Distilled water is added. 100% Glycerol 3.5% Propylene glycol 2.0% TiO2 7.0%C phase Jojoba oil 2.5% Baba Xu oil 1.0% Silicone oil 0.5% Preservatives 0.3%D phase The Sun Marin composite (Sun Marin Complex)

0.5% Yeast digestive product of claim 1B 0.5% Perfumed oil 0.1% It carries out like example 8 publication, and prepares.

Example 10 Thunk ream (SPF15)

A phase Steareth -2 (Steareth-2) 2.0% Steareth -21 (Steareth-21) 2.0% Iso hexadecane 3.0% Octyl methoxy cinnamic acid (octyl methoxycinnamate)

5.0% 4-methyl benzylidene camphor (4-methylbenzylidene camphor) 3.3% B phase Distilled water is added. 100% Glycerol 10.0% TiO₂/SiO₂ floc * 2.0% ZnO/SiO₂ floc * 1.0%C phase Silicone oil 2.0% Palm oil 4.0% Preservatives 0.3%D phase Sun Marin composite (Sun Marine Complex) 0.5% Yeast digestive product of example 1B 0.5% Perfumed oil 0.2% spherical non-porosity SiO₂ particle of *0.05-1.5micrometer -- and spherical -- consisting of TiO₂ and a ZnO particle, floc has 0.06 to 1.5 micrometer particle diameter.

It processed according to the example 8.

Example 11 Thunk ream with a chemical filter (Suncream with chemical filter)

A phase SETEA reel (Cetearyl) 1.5% Glyceryl stearate, ceteareth 20, cetyl 3.5% Octyl stearate (octyl stearate) 1.5% Octyl methoxy cinnamic acid (octyl methoxycinnamate)

6.5% 4-methyl benzylidene camphor (4-methylbenzylidene camphor) 1.5% B phase Distilled water is added. 100% Glycerol 2.0%C phase The Baba Xu oil 5.0% Preservatives 0.5%D phase The Sun Marin composite (Sun Marine Complex)

3.0% Yeast digestive product of Example IB 0.5% Perfumed oil 0.1% The cream was prepared according to the example 8.

Example 12 Makeup A phase containing SPF4 Shea butter 2% Beeswax 3% Olive oil 5% Coloring matter 3-10% TiO₂ 4% B phase Distilled water is added. 100% Glycerol 2%C phase Jojoba oil 2% Silicone oil The constituent was processed according to the example 8 5%.

[Translation done.]

(19)日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11)特許出願公表番号

特表2001-507680

(P2001-507680A)

(43)公表日 平成13年6月12日 (2001.6.12)

(51)Int.Cl. ¹	裁判記号	P I	チ-マコ-ト ² (参考)
A 61 K	7/48	A 61 K	7/48
	7/00		7/00
	7/027		7/027
	7/032		7/032
	7/035		7/035

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 23 頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願平10-526097	(71)出願人 ランカスター グループ ゲーエムベーハ 一 ドイツ、マインツ ディー-55116、フ オルト マラコフ、ラインストラッセ 4 イー
(86) (22)出願日 平成9年12月12日 (1997.12.12)	(72)発明者 ゴルツ-ペルナー、カーリン モナコ公園、モナコ エムシ-98000. ケ デ サンバルバニ、34
(86)翻訳文提出日 平成11年6月11日 (1999.6.11)	(72)発明者 ザストロウ、レオンハルト モナコ公園、モナコ エムシ-98000. ケ デ サンバルバニ、34
(86)国際出願番号 PCT/DE97/02941	(74)代理人 弁理士 三宅 正夫 (外1名)
(87)国際公開番号 WO98/25584	
(87)国際公開日 平成10年6月18日 (1998.6.18)	
(31)優先権主張番号 19653736.3	
(32)優先日 平成8年12月12日 (1996.12.12)	
(33)優先権主張国 ドイツ (DE)	
(81)指定国 EP(AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, L U, MC, NL, PT, SE), EA(AM, AZ, BY , KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), BR, CA , CN, JP, KR, MX, US	

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 ベブチド添加化粧用製剤

(57)【要約】

本発明は α -MSH からのベブチド誘導体、ならびに他の有効成分、を含有する新規化粧料製剤に関する。化粧品はメラニン形成を活性化する性質を有し、抗炎症性およびより効果的に作用するよう開発されねばならない。相乘的活性製剤はまた式 $[\text{Iip}]X-\text{His-Phe-Arg-Y}$ に相当する純ベブチド誘導体を 0.05ないし 2.5 mg/全體液 kg の割合、ここで該ベブチド誘導体はキサンチンと 0.5ないし 2 モル/ベブチド 100 モルの割合で混合している；スーパーオキシドシスミターゼの少なくとも 150 U/ml を含む、酵素およびビタミンの混合物の少なくとも 0.5 重量%；および 6.5ないし 9.5 重量% の比率で通常の添加物ならびに担体；およびその他の有効成分、の組合せを含む。

【特許請求の範囲】

1. 有効成分として以下の成分の組合せからなるペプチド添加化粧料製剤：

a) 式 [Lip]X-His-Phe-Arg-Yのペプチド誘導体、

式中、Lipはチオクト酸またはその誘導体の一つを意味し、

XはGlu、OHまたはNH₂を示し、

YはTrp-Gly-OH、

Trp-Gly-NH₂、

Trp-NH₂または

Trp-OHを示し、

Pheはホモ-Pheまたはp-フルオロ-Pheを示し、そしてアミノ酸はD、LまたはDL、あるいはそれらの混合体で存在する、が純ペプチド誘導体0.05ないし2.5mg/kg総重量の量であり、ペプチド誘導体はキサンチンが0.5ないし2モル/100モルペプチドの割合で混合している：

b) 少なくともバーオキシドジスムターゼ (POD) 150単位/mL (u/mL) を含有する酵素およびビタミンの少なくとも0.5重量%混合物；

c) 6.5ないし9.9.5重量%の通常の添加剤およびビヒクリ、および

d) 0ないし1.2重量%のその他の有効成分、

ここにおいてパーセント量は全て製剤の総重量を基にした

ものである。

2. 混合物が酵素およびビタミン類、バーオキシドジスムターゼ、プロテアーゼ、ビタミンB₂、ビタミンB₆、ビタミンB₁₂、ビタミンD₂およびビタミンEからなる請求項1記載の製剤。

3. 製剤がプロテアーゼおよびビタミンBおよびDを、プロテアーゼに対するバーオキシドジスムターゼの比率が、国際単位で表現して、少なくとも3:1ないし8:1の範囲において含有することによる請求項1または2記載の製剤。

4. 酵素およびビタミン混合物が酵母の超音波消化物、特にパン酵母の消化

(3)

特表2001-507680

物由来のものである請求項2記載の製剤。

5. ベプチドが少なくとも以下の配列の一つを含むベプチドまたはベプチド混合物から選択された:

- I. [(DL)Dip]-Glu-His-D.HomoPhe-Arg-Trp-Gly-NH₂
- II. [(DH)Dip]-Glu-His-D.HomoPhe-Arg-Trp-Gly-NH₂
- III. [(DL)Dip]-Glu-His-para-fluoro-Phe-Arg-Trp-Gly-NH₂
- IV. [(DH)Dip]-His-D.HomoPhe-Arg-Trp-Gly-NH₂
- V. [N.Lipoyl-lysine]-Glu-His-D.HomoPhe-Arg-Trp-Gly-NH₂
- VI. [N.Lipoyl-lysine]-His-D.HomoPhe-Arg-Trp-Gly-NH₂
- VII. [N.Lipoyl-lysine]-His-D.HomoPhe-Arg-Trp-NH₂

同時にこれら分子の誘導体でエステルまたはアミドの塩の型である請求項1記載の製剤。

6. ベプチド成分が純ベプチド誘導体0.05ないし1.5mg/kg総重量で存在することよりなる請求項1ないし5記載の製剤。

7. ベプチド成分がMAP-X[®]である請求項1ないし

6記載の製剤。

8. キサンチンと混合されたベプチド誘導体が請求項1記載の式 [Lip]X-His-Phe-Arg-Yのベプチド誘導体と半合成海洋ベプチドならびにポリベプチド、これらはクロレラ属 (genus Chlorella) の微藻類 (microalgae) およびバイサス (byssus) (Mollusk silk) を有そして植物性グルコースポリマーを有するアオサ属 (genus Ulva) の大藻類から製造される生物工学処理タンパク分画である、の混合物の型で存在し、そして半合成海洋ベプチドは0.5ないし5重量%の海洋ミネラル塩類および微量元素を有している、ことよりなる請求項1ないし8記載の製剤。

9. 混合物がサンマリン複合体 (Sun Marine Complex[®])

である請求項8記載の製剤。

(4)

特表2001-507680

10. サンクリーム、サンエマルジョン、アフターサンローション、ボディローション、リップスティック、メークアップ、アイコスメティックス、フェースパウダー、ヘアーマスク、ヘアーシャンプー、ヘアーローション、シャワーゲルまたはシャワーオイルとしての請求項1ないし9のいずれかに記載のペプチド添加物含有化粧料製剤の使用。

【発明の詳細な説明】

ペプチド添加化粧用製剤

本発明は α -MSH(メラニン細胞刺激ホルモン)から誘導されたペプチド誘導体およびその他の活性成分を含有する新規化粧用製剤に関する。

α -MSHは多くの研究グループにより研究されてきたが、それから医薬品としてこれまで開発されることもなかった。特異的な効果の方向がフランス特許第2,710,340A号に開示されており、 α -MSHから誘導されたある種のペプチド誘導体が記載されており、メラニン産生を促進する活性成分としてクリームされていた。皮膚の炎症性反応に対する局所使用もまた記載されている。

本発明の目的は、特に改善された効果を有するメラニン産生促進および抗炎症性を有する新規化粧用製剤を開発することにある。

本発明によれば、ペプチド添加化粧用製剤は以下の活性成分の組合せからなる：

a) 式[Lip]X-His-Phe-Arg-Yのペプチド誘導体、

式中、Lipはチオクト酸またはその誘導体の一つを意味し、

XはGlu、OHまたはNH₂を示し、

YはTrp-Gly-OHN

Trp-Gly-NH₂、

Trp-NH₂または

Trp-OHを示し、

Pheはホモ-Pheまたはp-フルオロ-Phe、を示し、

そしてアミノ酸はD、LまたはDL、あるいはそれらの混合体で存在する、が純ペプチド誘導体0.05ないし2.5mg/kg総重量の割合であり、ペプチド誘導体はキサンチンと0.5ないし2モル/100モルペプチドの割合で混合している；

b) 少なくともバーオキシドジスムターゼ150単位/mL(u/mL)を含有する酵素およびビタミンの少なくとも0.5重量%混合物；

c) 6.5ないし9.5%重量%の通常の賦形剤およびビヒクル、および

d) 0ないし12重量%の付加的有効成分。

パーセント量は夫々場合における化粧料製剤の総重量を基にしたものである。

フランス特許第2,710,340 A号で公知のリポイルペプチドまたはペプチド混合物はペプチドとして使用されている：それは特に少なくとも以下の配列の一つを有している：

- I. [(DL)Lip]-Glu-His-D.HomoPhe-Arg-Trp-Gly-NH₂
- II. [(DH)Lip]-Glu-His-D.HomoPhe-Arg-Trp-Gly-NH₂
- III. [(DL)Lip]-Glu-His-para-fluoro-Phe-Arg-Trp-Gly-NH₂
- IV. [(DH)Lip]-His-D.HomoPhe-Arg-Trp-Gly-NH₂
- V. [N.Lipoyl-lysine]-Glu-His-D.HomoPhe-Arg-Trp-Gly-NH₂
- VI. [N.Lipoyl-lysine]-His-D.HomoPhe-Arg-Trp-Gly-NH₂
- VIII. [N.Lipoyl-lysine]-His-D.HomoPhe-Arg-Trp-NH₂

同時にこれら分子の誘導体でエステルまたはアミドの塩、ここにおいてペプチド誘導体は0.5ないし2モル／100モルペプチドの割合でキサンチンと混合されている。

市販のペプチド、例えば、MAP[®]またはMAP-X[®]

(Laboratories Seporga, France製)、上記ペプチド誘導体のリポイルアミノペプチド、においては純ペプチド含量は約50mg/kgである、そしてこのものおよそ0.01ないし5重量%が化粧料製剤に使用される。その結果、本発明の上記したペプチド含量が得られる。

使用される酵素およびビタミンの混合物は、好ましくは、ペルオキシドジスムターゼ、プロテアーゼ、ビタミンB₂、ビタミンB₆、ビタミンB₁₂、ビタミンD₂、およびビタミンEを含有する消化産物と共に超音波処理により調製された酵母の消化産物である。このものは、好ましくは、少なくともペルオキシドジスムターゼ(POD)150U/m

1、プロテアーゼ、およびビタミンBおよびDを含み、POD/プロテアーゼ比

率は国際単位で少なくとも3:1ないし8:1である。

超音波消化法、例えばドイツ特許第4, 241, 154 C 1号に記載されている方法は、本発明による酵素/ビタミン混合物の調製に特に有利である；この方法においては、細胞分散または懸濁液を、超音波流動細胞中の超音波処理領域を、流動細胞中に1/2ないし2/3の長さに伸長させて、超音波処理されるべき培地中に浸水させた、ソノトロード (sonotrode) で以って通過させる。ここでいうソノトロードは80. 5°ないし88. 5°を有しており、mLでの超音波処理容積に対するソノトロードの浸水長の比は1:1. 1ないし1:2. 0の容積に調節されている。超音波処理されるべき培地中の固体含量は1:0. 02ないし1:2. 2 (重量%) の範囲内である。

酵母、例えばパン酵母、ビール酵母、ワイン酵母、POD-豊化酵母のような特別に処理した酵母、などが例えば細胞分散液として使用することができる。有利に使用することができる細胞分散液は、例えば *Saccharomyces cerevisiae* を含む。

本発明による化粧料製剤の特に有利な成分a) はキサン

チンと混合された、以下の式で示されるペプチド誘導体の混合物からなる：



このものは、クロレラ属 (*Chlorella genus*) の微藻類 (microalgae) から製造される生物工学処理タンパク分画である半合成海洋ペプチド、およびバイサス (*byssus*) (軟体動物から得られる繊維) ならびに植物性グルコースポリマーを有するアオサ属 (*Ulva genus*) の大藻類で製造され、半合成海洋ペプチドは0. 5ないし5重量%の海洋ミネラル塩類および微量元素を有している。

そのような混合物の例としては、商標名「サンマリーンコンプレックス (Sun Marine Complex)」 (Laboratories Seproge, Sophia-Antipolis Cedex, France 製) として得られる製品である。

この、有利に使用される、混合物はキサンチン混合ペプチドおよび半合成海洋ペプチドを含んでおり、後者はグルコースポリマー、即ちデキストリン、および海水からのミネラル塩類/微量元素を有している、ここでは今後SMC (Sun Mar

ine Complex)と称する: これは二つの成分を互いに単に混合することにより製造される。半合成海洋ペプチドはチロシン豊含ペプチドおよびバイサス(byssus)、即ち海洋軟体動物、からのポリペプチドの酵素的精製により製

造される。次いで、植物性セルロース成分(微藻類および大藻類)は酵素的に処理され種々のミネラルおよび有機成分が抽出される。更に、幾分塩基性条件下および比較的高圧高温下で、グルコースポリマーとの混合が誘導され、即ち、デキストリンとで、有機体に対する「輸送分子」としてのグルコシドキャリヤーにおける混合物の個々の成分の安定化が達成される。

SMCにおいて、キサンチン混合ペプチドの比率は0.5ないし1.0重量%、好ましくは0.5ないし5重量%の範囲である。残りは、半合成海洋ペプチド(例えばデキストリンと混合している)とミネラル塩類および微量元素からなる。

本発明による局所用剤の通常の添加物およびペヒクルとしては、以下のものを使用することができる、例えば、ミリスチン酸イソプロピル、パルミチン酸イソプロピル、ステアリン酸イソプロピル、カルボマー(carbomer)、セテアリールアルコール(cetearyl alcohol)、レシチン、コポリマー、バラフィン油、セチルアルコール、プロピレングリコール、ポリグリコール、ホホバ油、シリコン油、ココナツ油、WO 95/17157により修飾したカオリン、パルミチン酸セチル、C10-C30アルキルアクリレートクロスポリマー、ケイ酸マグネシウムアルミニウム、ヒド

ロキシエチルセルロース、同様に口紅、アイコスマチック、ヘアマスク、その他、当業者になじみのあるものなどの特定の用途の形態に適した物質。

本製剤には追加的な有効成分として1,3-および1,6-
β-グルカン、CM-グルカンTM、アラントイン、TiO₂、ZnO

および、UVAおよびUVB遮断剤を含有することもある。

0.05-1.5 μmの非孔性球状SiO₂粒子の凝集体および0.06-5 μmの粒子径を有する球状TiO₂またはZnO粒子の凝集体もまた0.1-3.0重量%量で

懸濁液に使うことができる。そのような凝集体は、300-400 rpmに搅拌しつつ粒子を混合し、いくらかの水を糊状の粘稠性が得られるまで加え、残りの水を加え、20-60分間3000-5000 rpmでホモゲナライズすることにより製造される。

本発明による化粧料製剤は驚くべきことに、個々の成分の可能性をはるかに超えた相乘的抗炎症作用を有しており、それゆえ日焼け止め剤エマルジョン、アフターサンエマルジョン、顔用化粧料、等、およびその他の炎症性皮膚処置用化粧料のような化粧料成分において成功裡に使用することができる。この相乗性は、キサンチン-混合ペプチド製剤のはんの0.5重量%プラス酵母消化産物を含有するエ

マルジョンは純ペプチド製剤 (50 mgペプチド/kg) と同じ抗炎症効果を有するという事実において特に印象的に明らかにされている。

このことは、評価の基礎として皮膚の発赤の程度を用いて、照射暴露後一定の間隔で行った測定で、Mexameter

MX16[®] (Courage + Khazaka, Germany 製) に関する測定

により示された。得られた曲線図ならびに平行してH+E染色法によるボランティアで行った組織学的皮膚試験はメラノサイト活性に関して、本発明による製剤の活性は個々の成分で予想される活性のレベルよりもはるかに上であることを示している。

好みしい製剤はペプチド成分比率が0.05ないし1.5 mg純ペプチド誘導体/kg総重量を含む。

キサンチン-混合ペプチド、ペプチド誘導体および半合成海洋ペプチドを含有する酵素活性化剤の生物工学タンパク分画-後者は特にチロシンおよびフェニルアラニンが豊富である-の組合せにおける本発明による成分a)は皮膚に対し刺激、保護および再生効果を有している。

皮膚は、ペプチドおよびキサンチンにより活性化されるAMPcの関与で起こる代謝を通じて刺激される。ペプチ

ド誘導体、特にMAPX[®]はメラニン合成を刺激する。半合

成ペプチドは結合組織を再生する。

保護および再生効果は第一に、自然のUVフィルターの役割を演じる新しく生成したメラニンによる光保護効果からなる。それはまた、サイトカインIL-1 α およびTNF α の調節と、同じくフリーラジカルに関する製剤中に存在する全てのペプチドの相乗効果によりUV損傷細胞の再生からなる。抗炎症効果(抗IL-1 α および抗TNF α)は実験的に55%または40%と測定された。

使用される酵母抽出液は、なかんずく、皮膚細胞の良好な構造および改善された湿度バランスをつくる。

グルコースポリマーおよび海洋ミネラル塩/微量元素と組み合わせたキサンチン混合ペプチドおよび半合成海洋ペプチドの優れた組成物が適用された皮膚の皮膚科学的試験は、ケラチンが非常によく水和されており、皮膚の非処理部分と比較してはるかに少ない空胞とより少ない浮腫がある、という程度に皮膚形態学的において改善を示していた。真皮はよく保存されており、そして正常な結合組織を有していた。物理的および化学的日焼け止めフィルター(sunscreen filter)含有物は24時間の使用の後ほとんど皮膚刺激性を起こさなかった。

本発明による化粧料製剤は、例えば、サンクリーム(sun creams)、サンゲル(sun gels)、アフターサンプロダクツ(after-sun products)、デイクリーム(day creams)、ナイトクリーム(night creams)、マスク(masks)、ボディローション(body lotions)、クレンジングミルク(cleansing milk)、メイクアップ(make-up)、口紅(lipstick)、ボディパウダー(body powder)、アイコスメチック(eye cosmetics)、ヘアーマスク(hair masks)、ヘアーリンス(hair rinse)、ヘアーシャンプー(hair shampoo)、シャワーゲル(shower gels)、シャワーオイル(shower oils)およびバスオイル(bath oils)。このような製品はこの分野の当業者によく知られている方法により製造される。

本発明はより詳細には以下に記載される。実施例において使われるパーセント量は重量パーセント(重量%)である。

付属の図面において、図1は種々のエマルジョンを比較した発赤皮膚のMexamer測定の図を示す。

実施例 1

1 A) 酵母消化産物の製造

酵母懸濁液は、バーオキシドジスムターゼおよび以下の成分を強化した菌株 *Saccharomyces cerevisiae* の酵母から調製した：

20% 酵母

10% プロピレングリコール

0.4% 保存料

水で100%にする。

成分を混合し、約8ないし10℃に冷却した。酵母懸濁液をドイツ特許第4,241,154 C1号の実施例1に従って、最大温度20℃にて流動細胞から消化産物約3L/時間で分離して処理した。細胞壁を分離した後、以下の有効成分含量の産物を得た：

バーオキシドジスムターゼ 200単位/mL

プロテアーゼ ~ 50単位/mL

ビタミンB₂ 20mg/L

ビタミンE 0.6mg/L

ビタミンB₆ 40mg/L

ビタミンB₁₂ 3mg/L

ビタミンD₂ 0.3mg/L

1 B) 化粧料エマルジョンの製造

以下の実施例は、実施例1Aに従って酵母消化産物で、以下の実施例2~4の一般的な方法で行われた。

約80℃に加熱したB相を、約80℃で攪拌しつつA相に加えた。混合物をホモジナイズし、冷却して約35℃で

C相と混合した。混合物をホモジナイズした。

実施例2 サンクリーム

実施例1Bによる製剤

A相

グリセリン	3.0%
硫酸マグネシウム	0.5%
水を加えて	100%

B相

グリセリルオレアート	2.5%
デシルオレアート	5.0%
パラフィン油	10.0%
蜜ろう	2.0%
TiO ₂	3.0%
ステアリン酸亜鉛	2.0%

C相

保存料	0.3%
香料油	0.5%

ペブチド製剤MAP-X[®] 1.0%

実施例1Aの酵母消化産物 0.5%

実施例3 アフターサン製剤

実施例1Bに従って調製した製剤

A相

グリセリン	6.0%
硫酸マグネシウム	1.0%
水を加えて	100%

B相

グリセリルオレアート	4.0%
ポリグリセリル-3ジイソステアレート	10.0%

(13)

特表2001-507680

ヘキシルデカノール	2.0%
蜜ろう	1.0%
ジカブリルエーテル	2.0%
C相	
保存料	0.3%
香料油	0.5%
ペプチド製剤MAP-X[®]	2.0%
実施例1Aの酵母消化産物	5.0%
実施例4 ボディローション	
実施例1Bに従って調整したローション	
A相	
グリセリン	3.0%
硫酸マグネシウム	0.5%
プロピレングリコール	2.0%
水を加えて	100%
B相	
グリセリルオレアート	1.0%
 ポリグリセリル-2ジポリヒドロキシステアレート	
	2.5%
セテアリルイオナノエート (Cetearyl Ionanoate)	
	3.0%
ホホバ油	1.5%
C相	
保存料	0.4%
香料油	1.5%
ペプチド製剤MAP-X[®]	3.0%

(14)

特表2001-507680

実施例 1 A の酵母消化産物 8.0%

実施例 5 口紅

A 相を約 85 ℃ で融解した。B 相を色素と一緒によく搅拌し、A 相を加えた。
 さらに、C 相を加え、搅拌し、混合物を冷却した。

A 相

キャンデリラワックス (植物ワックス) 8.0%

蜜ろうを加えて 100%

B 相

セラフィル油 (Ceraphyl oil) 25.0%

キンセンカ油 (Calendula oil) 25.0%

色素 (色に応じて) 8.0%

C 相

ペプチド製剤 MAP-X[®] 2.0%

実施例 1 A の酵母消化産物 2.0%

芳香剤 1.0%

実施例 6 シャワーゲル

先ずはじめに水を容器に入れ、搅拌しつつ通常の方法で以下の成分を加え、そしてホモジナイズした。

水を加えて 100%

ミレス硫酸ジナトリウム (Disodium myreth sulfate)

25%

ラウレススルホコハク酸ジナトリウム

(Disodium laureth sulfosuccinate) 8%

保存料 0.2%

香油 0.5%

ペプチド製剤 MAP-X[®] 0.5%

実施例 1 A の酵母消化産物 0.1%

実施例 7

図1は異なったエマルジョンを使ったボランティアの皮膚の発赤を測定した比較を示す。値は10測定の平均である。初期値1は微小な比例因子（指標）(dimensionless proportionality factor(index))として任意に設定したものである。測定は曲線に示した時間で行われた。測定はCourage+Khazaka Electronic GmbH, German製のMexameter

MX16[®]を用いて行った。ここでは、波長568および660

nmの吸収を、可能な限り一つの波長は皮膚におけるヘモグロビンの吸収極大にはほぼ相当し、他の一つの波長は好ましくは他の色調（例えればリルビン）の影響を除くようにして測定した。かくして得られた測定値は用いた色調の比例因子（指標）として示した。

以下を比較した：

A エマルジョン基剤および実施例1Aによる酵母消化産物0.5重量%のみを含有する基剤エマルジョン（「基剤」）

B ペプチド製剤MAP-X[®]、純ペプチド50mg/kgの

濃度（「ペプチド」）

C ペプチド製剤MAP-X[®] 0.5%を含むAと同じ

基剤エマルジョン（「ペプチド」+「基剤」）。

24時間後および48時間後の曲線の形はエマルジョンCがAまたはBに関して予期せざる改良点を有していることを明らかに示している。

抗酸化剤の効果は生体系で複雑な生理条件下において評価しなければならないので、得られた抗酸化剤効果を持つ二つの物質の単純な添加効果は観察しなかった。代りに、標準値よりも僅かに高い全般的な効果が期待される。それで、測定結果の相違は相乗効果としてはっきり認められなければならない。

実施例 8 24時間皮膚保護クリーム（日焼け止め前および日焼け止め後）

A相

安息香酸C12-15アルキルエステル	4.0%
シアバター	2.0%
ステアレス-2 (Steareth-2)	1.5%

B相

蒸留水を加えて	100%
クロスポリマー (Cross polymer)	0.5%
グリセリン	2%

C相

トリエタノールアミン	0.5%
------------	------

D相

ホホバ油	2%
オリーブ油	1%
保存料	0.5%

E相

サンマリン複合物 (Sun Marine Complex)	5.0%
実施例1 Eの酵母消化産物	0.5%
香油	0.2%

A相およびB相の成分を別々に約60℃で攪拌し、二つの相をこの温度で一緒に混合しクリームを調製し、最後に

約45℃に冷却してクリームを調製した。次いで、C相およびD相を加え、混合物を攪拌しつつ冷却した。E相を35℃で加え、そして混合物全体を攪拌した。

実施例9 サンクリーム (SPF10)

A相

ステアレス-2 (Steareth-2)	3%
ステアレス-2 1 (Steareth-2 1)	2%
蜜ろう	1.5%

(17)

特表2001-507680

B相

蒸留水を加えて	100%
グリセリン	3.5%
プロピレングリコール	2.0%
TiO ₂	7.0%

C相

ホホバ油	2.5%
パバースー油	1.0%
シリコン油	0.5%
保存料	0.3%

D相

サンマリン複合物 (Sun Marine Complex)	0.5%
請求の範囲 1 B の酵母消化産物	0.5%
香油	0.1%

実施例 8 記載のようにして調製する。

実施例 10 サンクリーム (S P F 15)

A相

ステアレス-2 (Steareth-2)	2.0%
ステアレス-21 (Steareth-21)	2.0%
イソヘキサデカン	3.0%
オクチルメトキシ桂皮酸 (octyl methoxycinnamate)	5.0%

4-メチルベンジリデンカンファー
(4-methylbenzylidene camphor) 3.3%

B相

蒸留水を加えて	100%
グリセリン	10.0%

(18)

特表2001-507680

TiO₂ / SiO₂ 凝集体*

2.0%

ZnO / SiO₂ 凝集体*

1.0%

C相

シリコン油

2.0%

バーム油

4.0%

保存料

0.3%

D相

サンマリン複合物 (Sun Marine Complex)

0.5%

実施例 1 B の酵母消化産物

0.5%

香油

0.2%

* 0.05 - 1.5 μ m の球状非多孔性 SiO₂ 粒子および球状 TiO₂ および ZnO 粒子からなり、凝集体は粒子径 0.06 - 1.5 μ m を有する。

実施例 8 に従って処理した。

実施例 11 ケミカルフィルター付きサンクリーム (Suncream with chemical filter)

A相

セテアリール (Cetearyl) 1.5%

Glyceryl stearate, ceteareth 20, cetyl

3.5%

オクチルステアレス (octyl stearate) 1.5%

オクチルメトキシ桂皮酸 (octyl methoxycinnamate)

6.5%

4-メチルベンジリデンカンファー

(4-methylbenzylidene camphor) 1.5%

B相

蒸留水を加えて 100%

グリセリン 2.0%

(19)

特表2001-507680

C相

ババスター油	5.0%
保存料	0.5%

D相

サンマリン複合物 (Sun Marine Complex)

	3.0%
実施例1 B の酵母消化産物	0.5%
香油	0.1%

実施例8に従ってクリームを調製した。

実施例12 SPF 4入りメーケアップ

A相

シアバター	2%
蜜ろう	3%
オリーブ油	5%
色素	3-10%
TiO ₂	4%

B相

蒸留水を加えて	100%
グリセリン	2%

C相

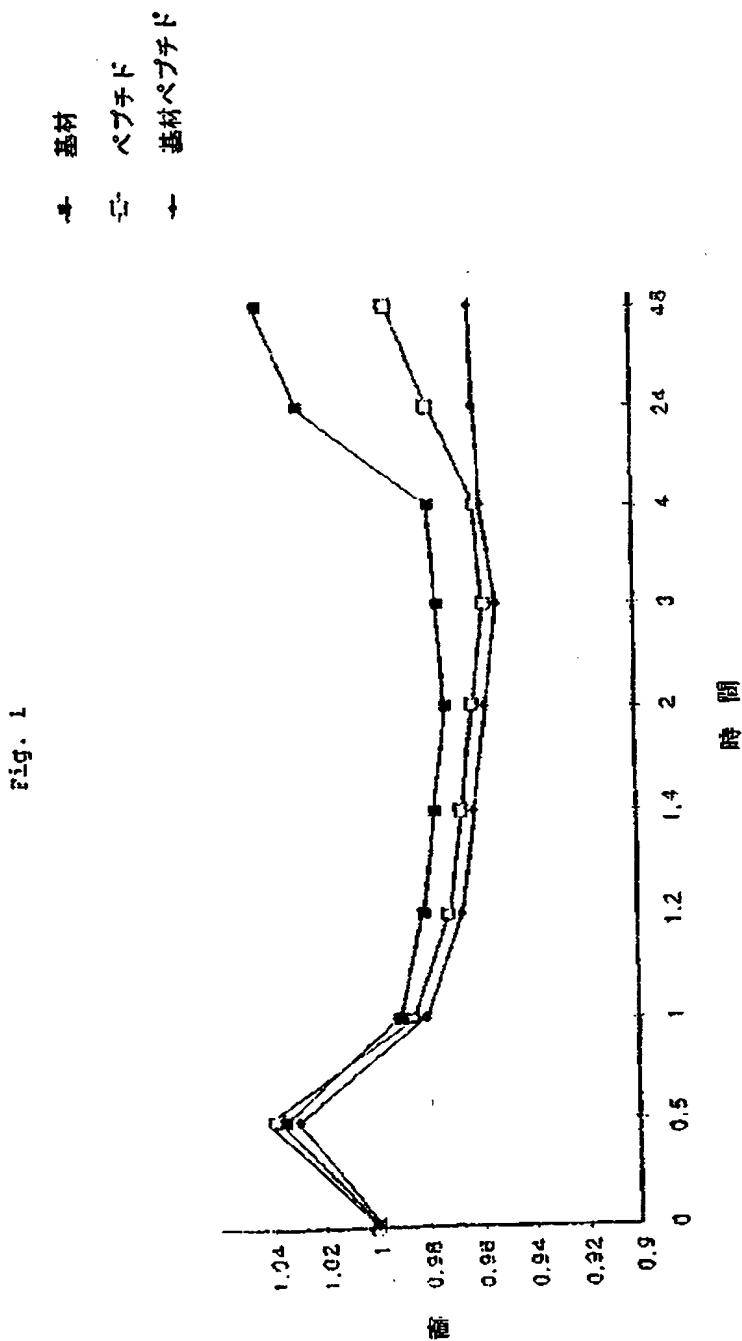
ホホバ油	2%
シリコン油	5%

組成物は実施例8に従って処理した。

(20)

特表2001-507680

【図1】



(21)

特表2001-507680

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int'l Application No
PCT/DE 97/02941

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 6 A61K/48 A61K7/06		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIGURES SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 6 A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the files searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category [*]	Character or document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No
A	WO 95 08564 A (INST EUROPE BIOLOG CELLULAIR :DUSSOURD HINTERLAND LUCIEN (FR);) 30 March 1995 cited in the application see the whole document	1-10
A	DE 42 41 154 C (LANCASTER GROUP AG) 17 March 1994 cited in the application see the whole document	1-10
A	FR 2 691 465 A (PF MEDICAMENT) 26 November 1993 see the whole document	1-10
A	EP 0 297 457 A (HEYL CHEM PHARM) 4 January 1990 see the whole document	1-10
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C.		<input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in continuation
<p>[*] Special categories of cited documents</p> <p>'A' document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>'E' earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>'U' document which may throw doubt on priority, claim(s) or which is used to establish the publication date of another document or which affects the examination</p> <p>'O' document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>'T' document purporting prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> <p>'X' later document published after the international filing date defining the same or a similar invention but cited to understand the invention or the state of the art</p> <p>'Y' document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</p> <p>'Z' document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being limited to a person skilled in the art</p> <p>'3' document member of the same patent family</p>		
Date of PCT actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report	
19 June 1998	29/06/1998	
Name and address of the ISA European Patent Office, P.O. Box 8018 Potsdamer 2 D-1020 HV Berlin Tel: (030) 340 2042, Telex 31 651 1501/16 Fax: (030) 340 2016	Authorized officer Sierra Gonzalez, M	

(Form PCT/ISA/20 (second sheet) (July 1992))

(22)

特表2001-507680

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on parent/child numbers

Int'l. Appl. No.
PCT/DE 97/02941

Parent document cited in search report	Publication date	Patent family members		Publication date
WO 9508564	A 30-03-1995	FR 2710340	A	31-03-1995
		AU 7785994	A	10-04-1995
		CA 2149225	A	30-03-1995
		EP 0661938	A	06-09-1995
		JP 8503963	T	30-04-1996
DE 4241154	C 17-03-1994	AU 662261	B	24-08-1995
		AU 5695794	A	04-07-1994
		BR 9305834	A	18-02-1997
		CA 2169722	A	09-06-1994
		CZ 9401068	A	15-12-1994
		NO 9411783	A	23-06-1994
		EP 0626997	A	07-12-1994
		FI 943647	A	23-09-1994
		HU 70303	A	28-09-1995
		IL 107670	A	10-06-1997
		JP 7503619	T	20-04-1995
		NO 942679	A	15-07-1994
		NZ 258881	A	26-09-1995
		PL 304718	A	09-01-1995
		SK 92894	A	12-04-1995
		US 5629185	A	13-05-1997
		ZA 9309067	A	04-08-1994
FR 2691465	A 26-11-1993	NONE		
EP 0297457	A 04-01-1989	DE 3721190	C	02-02-1989
		CA 1327940	A	22-03-1994
		DE 3803871	D	14-10-1993
		JP 1063505	A	09-03-1989
		US 5019391	A	28-05-1991

Form PCT/GB/10 (2nd edition, 1992)

(23)

特表2001-507680

フロントページの続き

(51)Int.Cl.'	識別記号	F I	マーク(参考)
A 61 K	7/06	A 61 K	7/06
	7/40		7/40
	7/50		7/50
A 61 P	17/00	A 61 P	17/00
	17/16		17/16
	29/00		29/00
C 07 K	7/06	C 07 K	7/06
(72)発明者	ドムロジュ、ヌー ^ア フランス国、ロックブルヌーカップーマー ティン エフー06190、アブニュ デュ ベルダン、127		